Paclitaxel Labatec®, concentré pour perfusion

Composition

Principe actif: Paclitaxelum.

Excipients: Acidum citricum anhydricum, Macrogolglyceroli ricinoleas (Cremophor EL), Ethanolum anhydricum 0,39 g ad solutionem pro 1 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Concentré pour perfusion.

Flacons perforables à doses multiples: 30 mg/5 ml; 100 mg/16,7 ml; 150 mg/25 ml; 300 mg/50 ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Carcinome ovarien

Traitement primaire du carcinome ovarien au stade avancé (Stade FIGO III, IV) ou traitement de carcinomes résiduels (>1 cm) après laparotomie, en association avec le cisplatine.

Traitement du carcinome ovarien avec métastases après l'échec d'un traitement standard par des associations chimiothérapeutiques contenant du platine.

Carcinome bronchique non à petites cellules

Traitement du carcinome bronchique non à petites cellules (NSCLC), en association avec du cisplatine, lorsqu'une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie ne sont pas indiquées.

Carcinome du sein

En association avec le trastuzumab pour le traitement du carcinome du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER 2 chez les patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Traitement du carcinome du sein métastatique lorsqu'une thérapie à base d'anthracycline a échoué ou n'est pas indiquée.

Traitement adjuvant du carcinome du sein avec atteinte des ganglions lymphatiques loco-régionaux (ganglions positifs) après une thérapie à base d'anthracycline avec de la doxorubicine et du cyclophosphamide.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Paclitaxel Labatec ne devrait être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans le domaine de la chimiothérapie cytostatique. De plus, un équipement approprié pour le traitement d'éventuelles complications doit être disponible.

Posologies usuelles

Prémédication

Avant d'instaurer un traitement par Paclitaxel Labatec, il sera nécessaire de faire une prémédication avec un corticostéroïde, un antagoniste des récepteurs H_1 et un antagoniste des récepteurs H_2 (p.ex. en utilisant le schéma de dosage suivant).

Médicament	**Posologie**	**Administration avant**
Paclitaxel Labatec		
Dexaméthasone	20 mg orale ou 20 mg i.v.	orale: env. 12 et 6 h i.v.: 30 à 60 minutes
Clémastine	2 mg i.v.	30 à 60 minutes
Cimétidine	300 mg i.v.	30 à 60 minutes
ou		
Ranitidine	50 mg i.v.	30 à 60 minutes

Traitement primaire du carcinome ovarien au stade avancé

La posologie recommandée de Paclitaxel Labatec est de 175 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période de 3 h. Cette perfusion est suivie d'un traitement par le cisplatine à une posologie de 75 mg/m². Lorsqu'on préfère une perfusion de 24 h, la posologie de Paclitaxel Labatec est de 135 mg/m², suivie de 75 mg de cisplatine par m². Les divers cycles d'application devraient se dérouler à 3 semaines d'intervalle.

Paclitaxel Labatec sera toujours administré *avant* le cisplatine. Voir aussi «Interactions».

Cisplatine: voir l'information professionnelle correspondante.

Traitement secondaire du carcinome ovarien métastatique et résistant aux traitements standards

La posologie recommandée de Paclitaxel Labatec est de 175 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période de 3 h. Les divers cycles d'application devraient se dérouler à 3 semaines d'intervalle.

Traitement du carcinome bronchique non à petites cellules

La posologie recommandée de Paclitaxel Labatec est de 175 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période de 3 h. Cette perfusion est suivie d'un traitement par le cisplatine (dans l'étude EORTC 08925, la posologie de cisplatine était de 80 mg/m² en association avec le paclitaxel). Les divers cycles d'application devraient se dérouler à 3 semaines d'intervalle et le traitement devrait être limité à 6 cycles.

Paclitaxel Labatec sera toujours administré *avant* le cisplatine. Voir aussi «Interactions».

Cisplatine: voir l'information professionnelle correspondante.

En association avec le trastuzumab dans le traitement primaire du carcinome du sein métastatique

La posologie recommandée de Paclitaxel Labatec est de 175 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période de 3 h. Les divers cycles d'application devraient se dérouler à 3 semaines d'intervalle. La perfusion de Paclitaxel Labatec sera effectuée le jour après la première dose de trastuzumab, resp. immédiatement après la deuxième dose de trastuzumab si l'administration initiale de trastuzumab a été bien tolérée. Trastuzumab: voir l'information professionnelle correspondante.

Traitement secondaire du carcinome du sein métastatique et résistant aux traitements standards

La posologie recommandée de Paclitaxel Labatec est de 175 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période de 3 h. Les divers cycles d'application devraient se dérouler à 3 semaines d'intervalle.

Traitement adjuvant du carcinome du sein

Après l'administration de 4 cycles de doxorubicine à 60 mg/m² et de cyclophosphamide à 600 mg/m², on appliquera 4 cycles additionnels de Paclitaxel Labatec 175 mg/m² (en perfusion de 3 h). Respecter un intervalle de 3 semaines entre les cycles.

Les 4 cycles de Paclitaxel Labatec seront toujours appliqués après les 4 cycles de doxorubicine/cyclophosphamide. Voir aussi «Interactions».

Doxorubicine et cyclophosphamide: voir les informations professionnelles correspondantes.

Posologie en cas d'effets indésirables

Un cycle de traitement par Paclitaxel Labatec ne doit pas être envisagé avant que le nombre des granulocytes neutrophiles ait atteint au moins 1'500/mm³ et celui des thrombocytes au moins 100'000/mm³.

Chez les personnes qui subissent au cours du traitement par Paclitaxel Labatec une neutropénie sévère (granulocytes neutrophiles <500/mm³) ou une neuropathie périphérique sévère, la posologie des cycles suivants devrait être diminuée de 20%.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Le risque de toxicité est accru chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (en particulier dans le cas d'une dépression médullaire de grade III à IV). En présence d'une insuffisance hépatique, la dose doit être ajustée conformément au tableau ci-dessous et l'on surveillera les patients pour déceler le développement éventuel d'une dépression médullaire sévère.

Valeurs hépatiques			Dose de Paclitaxel Labatec
Taux de transaminases	Pour une perfusion de 3 h	Taux de bilirubine	Pour une perfusion de 24 h
2 à <10× la LNS	et	≤1,5 mg/dl	135 mg/m²
100 mg/m²			
<10× la LNS	et	1,5–5 mg/dl	
90 mg/m²		50 mg/m²	
≥10× la LNS	ou	>5 mg/dl	–
–			

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Paclitaxel Labatec n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents.

Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité sévère au paclitaxel ou à d'autres excipients de Paclitaxel Labatec (en particulier Cremophor EL).

Neutropénie <1500/mm³.

Grossesse et allaitement.

Mises en garde et précautions

Surveillance des fonctions vitales

Il est recommandé de surveiller fréquemment les fonctions vitales chez tous les patients, particulièrement durant les premières heures de la perfusion de Paclitaxel Labatec. Voir aussi ci-dessous: «Toxicité cardiovasculaire».

Surveillance du site de perfusion

Parce qu'une extravasation ne peut être exclue, il est recommandé de surveiller le site de perfusion. Voir aussi «Effets indésirables: réactions au niveau du site d'administration».

Éthanol

Étant donné que Paclitaxel Labatec contient de l'éthanol (0,39 g/ml), on sera attentif aux effets possibles sur le SNC ou à tout autre effet possible.

Dépression de la moelle osseuse

Durant le traitement par Paclitaxel Labatec, il est nécessaire de faire des contrôles réguliers de la formule sanguine parce que la dépression de la moelle osseuse (se manifestant surtout sous forme de neutropénie) est le facteur qui limite la posologie.

La dépression de la moelle osseuse est plus prononcée lors d'une perfusion de 24 h comparé à une perfusion de 3 h. Voir aussi «Effets indésirables: dépression de la moelle osseuse».

Système nerveux

Bien que l'apparition d'une neuropathie périphérique soit relativement fréquente, des symptômes sévères ne se développent que rarement.

Chez les patients avec un carcinome bronchique non à petites cellules et les patientes avec un carcinome ovarien (qui ont reçu le paclitaxel comme traitement primaire), on a observé une plus grande incidence de neurotoxicité sévère sous le traitement associant le paclitaxel (perfusion de 3 h) et le cisplatine que sous le pacliaxel en monothérapie.

Chez les patientes qui, après une thérapie anthracyclinique, ont reçu le paclitaxel comme traitement adjuvant du carcinome du sein, une neurotoxicité sévère a été observée plus fréquemment que chez les patientes traitées par AC seul.

Voir aussi «Effets indésirables».

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions sévères d'hypersensibilité, comme par exemple une anaphylaxie, ont été observées sous le traitement par le paclitaxel (sécrétion d'histamine). C'est pourquoi une prémédication avec un corticostéroïde, un antihistaminique H_1 ou un antihistaminique H_2 doit être administrée (voir également la section «Posologie/Mode d'emploi»). Dans de rares cas, les réactions ont été mortelles malgré une prémédication appropriée. Si des réactions d'hypersensibilité sévères se manifestent, la perfusion de Paclitaxel Labatec doit immédiatement être interrompue et un traitement symptomatique doit être appliqué. Dans un tel cas, une nouvelle utilisation de Paclitaxel Labatec est à exclure.

Toxicité cardiovasculaire

Des troubles graves de la conduction cardiaque surviennent rarement. Si l'on observe durant la perfusion de Paclitaxel Labatec des troubles significatifs de la conduction cardiaque, un traitement approprié doit être instauré. La poursuite du traitement par Paclitaxel Labatec se fera uniquement sous stricte surveillance de la fonction cardiaque.

Hypotension, hypertension et bradycardie ont été observées chez des sujets non cardiaques sous traitement par le paclitaxel . La plupart de ces patients étaient asymptomatiques et n'ont généralement pas eu besoin de traitement.

Des effets cardiaques sévères ont été observés plus souvent chez les personnes avec un carcinome bronchique non à petites cellules que chez les patientes avec un carcinome ovarien ou un carcinome du sein.

Lors du traitement associant Paclitaxel Labatec et le trastuzumab, la fonction cardiaque doit être surveillée par mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Carcinome bronchique non à petites cellules

On ne dispose pas d'expériences avec Paclitaxel Labatec sur le traitement des personnes avec des métastases cérébrales, des personnes âgées de >75 ans ou des personnes souffrant de maladies cardiovasculaires non compensées. Ces patients ne devraient être traités qu'avec une prudence particulière.

Troubles de la fonction hépatique

En présence d'une insuffisance hépatique légère, la toxicité de Paclitaxel Labatec peut être accrue (en particulier lors d'une dépression médullaire de grade III à IV). La dose doit être ajustée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir la section «Posologie/Mode d'emploi»).

En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de Paclitaxel Labatec n'est pas recommandée.

Colite pseudomembraneuse

Dans de rares cas, l'apparition d'une colite pseudomembraneuse a été rapportée sous paclitaxel, également chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques en même temps. Ce fait doit être pris en compte pour le diagnostic différentiel lors d'une diarrhée sévère ou persistante pendant ou peu après un traitement par Paclitaxel Labatec.

Interactions

Comédication avec le cisplatine

En associant le paclitaxel au cisplatine, on appliquera le paclitaxel toujours *avant* le cisplatine; ainsi, le profil de toxicité de Paclitaxel Labatec sera similaire à celui d'une monothérapie par le paclitaxel. Lorsque le paclitaxel a été administré après le cisplatine, on a observé une diminution de la clairance (20%) du paclitaxel et une dépression prononcée de la moelle osseuse.

Comédication avec la doxorubicine et le cyclophosphamide

Lors d'une comédication avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (4 cycles de doxorubicine/cyclophosphamide suivis de 4 cycles de Paclitaxel Labatec) pour le traitement adjuvant du carcinome du sein, Paclitaxel Labatec sera toujours administré après l'association doxorubicine/cyclophosphamide. Une neutropénie prononcée et des stomatites (provoquées par la doxorubicine) sont survenues lors d'une administration de paclitaxel *avant* l'association doxorubicine/cyclophosphamide et une administration au-delà de la durée de traitement recommandée.

Comédication avec des substances influençant les CYP 2C8 et 3A4

Le métabolisme du paclitaxel est partiellement catalysé par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 (voir aussi «Pharmacocinétique»).

La prudence est de rigueur lorsque Paclitaxel Labatec est associé aux substances métabolisées par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du CYP ou aux substances qui influencent ces isoenzymes.

L'administration concomitante avec le kétoconazole, inhibiteur bien connu du CYP 3A4, n'inhibe pas l'élimination du paclitaxel. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être coadministrés sans adaptation de la posologie.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Dans les essais sur des animaux, le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et foetotoxique et a diminué la fertilité.

Aucune expérience chez la femme enceinte n'est disponible. Comme les autres substances cytotoxiques, le paclitaxel pourrait léser le foetus.

Le médicament est contre-indiqué durant la grossesse (voir «Contre-indications»). La patiente doit être avertie d'éviter une grossesse durant le traitement par Paclitaxel Labatec. Si une grossesse est constatée, la patiente doit immédiatement en informer son médecin traitant.

Allaitement

On ignore si le paclitaxel passe dans le lait maternel. Par conséquent, Paclitaxel Labatec est contre-indiqué durant la période d'allaitement (voir «Contre-indications»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Le paclitaxel ne semble pas réduire la capacité de réaction, mais une altération de l'aptitude à conduire un véhicule ou à manipuler des machines sous l'influence d'éthanol et d'une prémédication administrée doit être prise en considération.

Effets indésirables

Sauf autre mention, les fréquences et sévérités des effets indésirables sous le traitement par le paclitaxel sont généralement comparables chez les personnes présentant un carcinome ovarien, un carcinome du sein ou un carcinome bronchique non à petites cellules.

L'innocuité de paclitaxel a été étudiée chez >3000 patients dans le cadre d'études cliniques. Les effets indésirables importants sont: myélotoxicité, neurotoxicité et réactions d'hypersensibilité.

Les effets indésirables sont accrus lors d'un traitement associé avec la doxorubicine (notamment infarctus du myocarde) et le trastuzumab (cardiomyopathie, infections [46% vs 27%]). L'association de paclitaxel et de trastuzumab chez des personnes à la suite d'un traitement aux anthracyclines a entraîné une augmentation de l'incidence et de la sévérité des troubles cardiaques en comparaison avec les patients sous paclitaxel seul (classes NYHA I/II 10% vs 0%; classes NYHA III/IV 2% vs 1%), mais a rarement été associée à des cas de décès. À l'exception de ces rares cas, toutes les personnes concernées ont bien répondu à un traitement adéquat.

Infections et infestations

Très fréquemment: infections (24%; surtout infections urinaires, infections des voies respiratoires supérieures).

Occasionnellement: choc septique, pneumonie, péritonite.

Rarement: pneumonie, septicémie.

Néoplasies

Très rarement: leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique.

Sang et système lymphatique

Très fréquemment: neutropénie (28 à 81%), anémie (78%; Hb <8 g/dl 16%), thrombocytopénie (11%), hémorragies (14%).

Rarement: neutropénie fébrile.

Système immunitaire

Très fréquemment: réactions légères d'hypersensibilité (environ 34%, essentiellement rougeurs et éruptions cutanées).

Occasionnellement: réactions sévères d'hypersensibilité, exigeant un traitement (entre autres hypotension, oedème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée, oedèmes, douleurs dorsales, frissons, inflammation pulmonaire).

Rarement: réactions anaphylactiques, partiellement avec issue fatale.

Au sujet des réactions d'hypersensibilité, voir également la section «Mises en garde et précautions: Réactions d'hypersensibilité».

Troubles métaboliques et nutritionnels

Très rarement: anorexie.

Troubles psychiatriques

Très rarement: confusion.

Système nerveux

Très fréquemment: surtout neuropathie périphérique, en particulier paresthésies, chez 66% des patients (sous schéma thérapeutique de 3 heures avec l'association paclitaxel-cisplatine: 79%, dont 11% de grade III; sous schéma thérapeutique de 24 heures avec l'association paclitaxel-cisplatine: 24%, dont 3% de grade III).

Rarement: neuropathie motrice (avec légère faiblesse distale).

Très rarement: neuropathie autonome avec iléus paralytique et hypotension orthostatique en résultant, crises de grand mal épileptique, autres convulsions, encéphalopathie, vertige, céphalée, ataxie.

L'incidence et la sévérité des manifestations neurologiques dépendent généralement de la dose. Des neuropathies périphériques ont conduit à un arrêt du traitement chez 1% des patients. Les paresthésies régressent ou disparaissent en général en l'espace de quelques mois après l'arrêt d'administration de paclitaxel .

Oeil

Très rarement: lésions réversibles du nerf optique et/ou troubles de la vision (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures aux posologies recommandées.

Oreille et conduit auditif

Très rarement: perte de l'ouïe et acouphène, vertige.

Coeur

Très fréquemment: particularités à l'ECG (environ 17%)

Fréquemment: bradycardie (généralement légère, ne nécessitant aucun traitement).

Occasionnellement: cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminie, bloc AV, syncopes, infarctus du myocarde.

Circulation sanguine

Très fréquemment: hypotension artérielle (environ 22%).

Occasionnellement: hypertension, thrombose, thrombophlébite.

Système respiratoire

Rarement: dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, pneumonie interstitielle, embolie pulmonaire.

Très rarement: toux, pneumonie en réaction à une radiothérapie concomitante.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquemment: nausée/vomissement (43%), diarrhée (28%), mucite (18%, plus fréquente sous perfusion de 24 heures que sous perfusion de 3 heures); ces effets indésirables gastro-intestinaux sont de nature légère à modérée.

Rarement: occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite.

Très rarement: thrombose du mésentère, colite pseudomembraneuse, oesophagite, constipation, ascite, entérocolite neutropénique.

Foie

Fréquemment: élévations sévères (> 5× la LNS) de l'ASAT (SGOT) et de la phosphatase alcaline.

Occasionnellement: augmentation sévère du taux de bilirubine.

Très rarement: nécrose hépatique (avec issue fatale), encéphalopathie hépatique (avec issue fatale).

Peau et tissus sous-cutanés

Très fréquemment: alopécie (pratiquement toujours).

Fréquemment: modifications légères et passagères des ongles et de la peau.

Rarement: prurit, éruption cutanée, phlébite, érythème, cellulite, desquamation, nécrose, fibrose, réapparition de réactions cutanées dues à une radiothérapie («radiation recall»).

Très rarement: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse.

Système musculosquelettique

Très fréquemment: arthralgies, myalgies (60%, 13% de cas sévères).

Chez les patientes ayant reçu le paclitaxel comme traitement adjuvant du cancer du sein, des arthralgies/myalgies sévères ont été observées plus souvent que chez les patientes sous traitement par AC seul.

Reins et voies urinaires

Rarement: augmentation du taux de créatinine.

Réactions générales et réactions au site d'administration

Fréquemment: réactions locales au site d'administration, sous forme d'oedèmes localisés, de douleurs, d'érythème ou de durcissement.

Occasionnellement: cellulite, induration de la peau et/ou desquamation en association avec une extravasation, colorations de la peau.

Rarement: asthénie, malaise, fièvre, déshydratation, oedème, réapparition de réactions cutanées au site d'une extravasation antérieure lorsque le paclitaxel est administré en utilisant un nouveau site de ponction («recall»).

Les réactions locales se sont manifestées plus souvent sous la perfusion de 24 heures que sous la perfusion de 3 heures. Elles sont apparues pendant la perfusion ou de façon tardive dans les 7 à 10 jours.

Surdosage

Un antidote contre les effets d'un surdosage de paclitaxel n'est pas connu. Les complications primaires à craindre lors d'un surdosage sont la dépression de la moelle osseuse, la neurotoxicité périphérique et la mucosite.

Propriétés/Effets

Code ATC: L01CD01

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

Le paclitaxel est un principe actif antimitotique de la famille des taxanes. Le paclitaxel favorise la formation de microtubules à partir de dimères de tubuline et stabilise les microtubules en empêchant la dépolymérisation. Il en résulte une inhibition de la réorganisation dynamique normale du réseau microtubulaire qui est nécessaire pour l'interphase et certaines phases de la mitose.

Durant la mitose, le paclitaxel provoque la formation de faisceaux anormaux des microtubules et il se forme de multiples groupements en étoile des microtubules (asters).

Efficacité clinique

Traitement primaire du carcinome ovarien

Deux études randomisées et contrôlées ont examiné l'innocuité et l'efficacité du paclitaxel (perfusion de 3 h et de 24 h) en comparaison avec l'association cyclophosphamide (750 mg/m²)/cisplatine (75 mg/m²) dans le traitement primaire du carcinome ovarien.

L'étude «intergroup» (B-MS CA 139–209) a inclu plus de 650 patientes souffrant d'un carcinome ovarien primaire (stades FIGO II_{b-c}, III ou IV). Les patientes ont reçu au maximum 9 cycles de paclitaxel (175 mg/m² durant 3 h) suivis par du cisplatine (75 mg/m²) ou le traitement comparatif cyclophosphamide/cisplatine. Temps médian jusqu'à la progression (time to progression): 15,3 vs 11,5 mois; survie médiane (survival): 35,6 vs 25,9 mois.

La deuxième étude (GOG-111/B-MS CA139–022) a examiné plus de 400 patientes atteintes d'un carcinome ovarien primaire (stades FIGO III/IV) avec un carcinome résiduel >1 cm après une laparotomie ou d'un carcinome ovarien avec des métastases. Les patientes ont reçu au maximum 6 cycles de paclitaxel (135 mg/m² durant 24 h) suivis par du cisplatine (75 mg/m²) ou le traitement comparatif cyclophosphamide/cisplatine. Temps médian jusqu'à la progression: 16,6 vs 13,0 mois; survie médiane: 35,5 vs 24,2 mois.

Chez les patientes atteintes d'un carcinome ovarien avancé qui ont été traitées par le paclitaxel /cisplatine (perfusion de 3 h), on a observé, par rapport à l'association cyclophosphamide/cisplatine, plus de neurotoxicités et plus d'arthralgies/myalgies, mais moins de dépressions de la moelle osseuse.

Traitement du carcinome bronchique non à petites cellules

L'efficacité et l'innocuité du paclitaxel dans le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules ont été étudiées dans le cadre de quatre études de phase II (n= 224) et de deux études randomisées de phase III (n= 931) chez des patients sans chimiothérapie préalable.

Dans les études de phase III, le paclitaxel (en association avec du cisplatine à 75 mg ou 80 mg/m²) s'est révélé significativement plus efficace au plan statistique que le traitement comparatif (étoposide ou téniposide en association avec du cisplatine). Dans le groupe paclitaxel , le temps jusqu'à progression de la maladie a été de 4,3 à 5,1 mois, avec une survie moyenne de 9,3 à 10,0 mois; le taux de survie sur un an a été de 36% à 41%. La qualité de vie des personnes traitées par le paclitaxel a été améliorée significativement dans les deux études.

En association avec le trastuzumab dans le traitement primaire du carcinome du sein métastatique

Voir l'information professionnelle sur Herceptin (trastuzumab).

Traitement secondaire du carcinome du sein métastatique et résistant aux traitements standards

Dans une étude multicentrique randomisée de phase III, des patientes ayant subi une récidive après un traitement adjuvant ou après une prémédication avec une chimiothérapie associée ont

reçu le paclitaxel à une posologie de 175 mg/m² ou de 135 mg/m² (perfusion de 3 h). Le taux de réponse total pour les 454 patientes évaluables a été de 26% (réponse complète dans 17 cas et réponse partielle dans 99 cas). La durée de réponse médiane, mesurée à partir du premier jour de traitement, a été de 8,1 mois. Le temps médian jusqu'à la progression a été de 3,0 mois pour les patientes traitées à une posologie de 135 mg/m² et de 4,2 mois pour les patientes traitées à une posologie de 175 mg/m². La survie médiane globale (n= 471) a été de 11,7 mois.

Traitement adjuvant du carcinome du sein

Une étude «intergroup» américaine, réalisée en ouvert et de façon randomisée, a examiné le traitement adjuvant du carcinome du sein chez 3121 patientes présentant une atteinte des ganglions lymphatiques (stades I à III). Ces patientes ont été traitées soit par 4 cycles de paclitaxel 175 mg/m² (T) après une thérapie par AC (doxorubicine + cyclophosphamide), soit par AC seul. Les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs ont reçu additionnellement du tamoxifène. L'analyse intérimaire de cette étude, sur une durée médiane de 52,2 mois, a révélé des résultats significativement plus favorables chez les patientes traitées par AC + T. L'avantage du traitement additionnel par le paclitaxel était de 13% (hazard ratio 0,87) pour la survie sans maladie (DFS, disease free survival) et de 14% (hazard ratio 0,86) pour la survie totale (OS, overall survival). Les taux de récidives étaient de 469/1551 (32%) dans le groupe sous AC et de 432/1570 (27,5%) dans le groupe sous AC + T. Seules les patientes aux récepteurs oestrogéniques négatifs (n'ayant pas reçu de tamoxifène) ont atteint des résultats hautement significatifs attribuables au traitement additionnel par le paclitaxel : hazard ratio de 0,71 pour la DFS (IC à 95% 0,58–0,88; p <0,001). Chez les patientes à récepteurs oestrogéniques positifs ayant reçu un traitement additionnel au tamoxifène (2/3 des sujets étudiés), les résultats n'ont révélé aucune différence entre les groupes traités par AC et AC + T (hazard ratio 1,0 pour la DFS). De même, le traitement additionnel par le paclitaxel n'a pas été associé à des différences significatives chez les patientes dont la tumeur était de faible taille (<2 cm, T1) et les patientes à haut risque avec atteinte de ≥10 ganglions lymphatiques (LN) ou avec une tumeur >5 cm (T3).

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après administration intraveineuse de paclitaxel à une posologie de 135 mg et de 175 mg/m², avec une durée de perfusion de 24 h et de 3 h. La variabilité intra-individuelle en ce qui concerne l'exposition au paclitaxel était faible. Pour la courte durée de perfusion, la pharmacocinétique est principalement déterminée par Cremophor EL.

Lors d'une perfusion de 3 h, on a observé une pharmacocinétique non linéaire lorsque la posologie a été élevée.

En perfusion de 24 h, la pharmacocinétique est presque linéaire en fonction de la dose.

Par rapport à la perfusion de 24 h (posologie de 135 mg/m²), la perfusion de 3 h (posologie de 175 mg/m²) entraîne une C_{max} 10 fois plus élevée et une AUC 3 fois plus élevée.

Distribution

La distribution dans l'organisme humain n'est pas encore complètement élucidée. Le volume de distribution moyen du paclitaxel à l'état d'équilibre est de 198 à 688 l/m², ce qui indique une distribution tissulaire et/ou une liaison tissulaire prononcée. Des études de liaison *in vitro* ont montré que le taux de liaison protéique du principe actif est de 89 à 98%. La cimétidine, la ranitidine, la dexaméthasone et la diphénhydramine n'influencent pas la liaison aux protéines plasmatiques.

Aucune accumulation du principe actif n'a été observée après plusieurs cycles de traitement.

Métabolisme

Le paclitaxel est principalement métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450. En tant que métabolites majeurs du paclitaxel, on a identifié le 6α-hydroxypaclitaxel, le 3'-p-hydroxypaclitaxel et le 6α,3'-p-dihydroxypaclitaxel, dont la formation est catalysée par les CYP 2C8 et 3A4. La voie métabolique primaire est la métabolisation en 6α-hydroxypaclitaxel par le CYP 2C8. Voir aussi «Interactions».

Élimination

Après administration par voie intraveineuse, les taux plasmatiques du paclitaxel diminuent en suivant une courbe biphasique, le métabolisme hépatique et la clairance biliaire étant les deux principaux mécanismes d'élimination. La demi-vie terminale moyenne se situe entre 3,0 h et 52,7 h et les valeurs moyennes de la clairance corporelle totale sont de 11,6 à 24,0 l/h/m². La clairance corporelle totale semble diminuer lorsque les taux plasmatiques du paclitaxel s'élèvent. Les valeurs moyennes de la fraction du principe actif excrétée sous forme inchangée

par voie urinaire sont de 1,3% à 12,6%, ce qui indique une clairance non rénale prononcée.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale

L'influence d'une fonction rénale réduite sur la disponibilité du paclitaxel administré en perfusion de 3 heures n'est pas encore éclaircie à ce jour. Le paclitaxel n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du paclitaxel a été examinée chez 35 patients présentant des taux accrus de bilirubine. En présence de taux de bilirubine entre 1 et 2× la LNS, on a observé une augmentation de l'AUC, mais aucune augmentation de la toxicité. En présence de taux de bilirubine >2× la LNS, on a observé une augmentation de la myélotoxicité.

Données précliniques

Il n'existe pas d'études sur la carcinogénicité. En raison de son mécanisme d'action, le paclitaxel appartient aux substances potentiellement carcinogènes et génotoxiques. Le paclitaxel s'est révélé mutagène dans des essais *in vitro* et *in vivo* sur des cellules de mammifères.

Remarques particulières

Incompatibilités

Cremophor EL pourrait détacher le plastifiant DEHP à partir des récipients en PVC (voir aussi ci-dessous «Remarques concernant la manipulation»).

Teneur en alcool

0,39 g/ml.

Stabilité/Remarques concernant le stockage

Concentré dans le flacon perforable multidoses

Ne pas utiliser au-delà de la date imprimée («EXP») sur le récipient.

Conserver à température ambiante (15 - 25 °C), à l'abri de la lumière dans l'emballage original et hors de portée des enfants.

La conservation au réfrigérateur (2 à 8 °C) et la congélation du concentré n'ont aucune influence sur la qualité.

La conservation du concentré au réfrigérateur pourrait entraîner la formation d'un précipité qui se dissout à la température ambiante (agiter légèrement si nécessaire). Si la turbidité persiste ou si le précipité reste insoluble, jeter le flacon perforable.

Le concentré résiduel dans un flacon perforable entamé peut être conservé pendant 28 jours à la température ambiante (15 à 25 °C) et à la lumière ambiante normale.

Solution pour perfusion

La solution de perfusion prête à l'emploi, c'est-à-dire diluée avec une solution de NaCl à 0,9% (voir la section «Remarques concernant la manipulation» ci-dessous), est physiquement et chimiquement stable pendant 14 jours à température ambiante (15 à 25 °C) à la lumière du jour ainsi qu'au réfrigérateur (2 à 8 °C). Dans le cas d'une dilution avec une solution de glucose à 5%, la stabilité de la solution pour perfusion, dans les mêmes conditions est de 7 jours.

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Au besoin, elle peut être conservée pour une durée maximale de 24 heures à une température de 2 à 8 °C. Le contenu résiduel d'un récipient déjà entamé doit être détruit.

Remarques concernant la manipulation

Paclitaxel Labatec est un concentré qui doit être dilué avant la perfusion à une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml. Par ml de solution mère, il faudra donc ajouter 4 ml (1,2 mg/ml) à 19 ml (0,3 mg/ml) de l'un des diluants suivants:

– Solution de chlorure de sodium à 0,9%;

– Solution de glucose à 5%.

Avant l'emploi, les sets de perfusion doivent être rincés abondamment avec l'une des solutions compatibles mentionnées ci-dessus.

Paclitaxel Labatec sera administré au moyen d'un filtre micropore-in-line dont la taille des pores sera de 0,22 µm au maximum (aucune perte significative d'efficacité n'est connue par l'emploi d'un système de perfusion comprenant un filtre in-line).

Cremophor EL, excipient contenu dans le produit, pourrait provoquer le détachement du plastifiant DEHP [Di-(2-éthylhexyl)phtalate] à partir des poches de perfusion en PVC, des sets de perfusion en PVC ou d'autres instruments en PVC.

Par conséquent, la solution pour perfusion doit être préparée dans un récipient sans PVC (p.ex. verre, polypropylène, polyoléfine) et administrée au moyen d'un set de perfusion en polyéthylène. L'emploi des filtres (par ex. IVEX-2) pourvus d'une courte tubulure d'entrée/sortie en PVC, n'a pas mené à un détachement significatif de plastifiants.

Renoncer à l'emploi du Chemo-Pin ou de tout autre dispositif à grosse aiguille, car le bouchon en caoutchouc pourrait s'enfoncer dans le flacon perforable et compromettre la stérilité.

Dans des conditions d'administration normales, les solutions peuvent présenter une certaine turbidité due au solvant (contenu dans le concentré); une telle turbidité ne peut être éliminée par filtration et n'entraîne aucun effet négatif sur le traitement.

Précipités: Durant la perfusion de Paclitaxel Labatec, la formation de précipités a été rare (généralement vers la fin d'une perfusion de 24 h). Bien que la cause de ces précipités ne soit pas établie, il se pourrait que le phénomène soit dû à une sursaturation de la solution diluée. En cas de formation de précipités, la solution ne doit plus être utilisée. Afin d'éviter des précipités, on recommande d'administrer la solution de perfusion aussitôt que possible après la préparation, et d'éviter les secousses, vibrations ou chocs excessifs.

Manipulation des cytostatiques: Comme pour toutes les substances cytostatiques, la préparation de la solution de perfusion et le traitement des déchets s'effectuent en observant les instructions habituelles concernant la manipulation des cytostatiques.

Numéro d'autorisation

60228 (Swissmedic).

Présentation

Flacon perforable à 30 mg/5 ml : 1 [A].

Flacon perforable à 100 mg/16,7 ml : 1 [A].

Flacon perforable à 150 mg/25 ml : 1 [A].

Flacon perforable à 300 mg/50 ml : 1 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Décembre 2009.